

Viel Lärm um (fast) nichts?

# Insulinanaloga und Krebsrisiko

**Manches spricht dafür, dass Insulinanaloga vermutlich doch genauso sicher sind wie Insulin, auch wenn die zurzeit verfügbaren Studiendaten ein höheres Krebsrisiko weder bestätigen noch ausschliessen können. In der aufgeregten Diskussion gingen fast nebenbei präsentierte, aber nicht minder interessante Daten über eine möglicherweise krebschützende Wirkung von Metformin fast unter.**

Die Tatsache, dass Diabetiker ein erhöhtes Krebsrisiko haben, war für die diabetologische Forschung über Jahre hinweg eher uninteressant. Man nahm das höhere Krebsrisiko als gegeben hin, und niemand schien sich im Detail dafür zu interessieren, warum das so ist und was man dagegen tun könnte. Auch als vor vier Jahren die Beobachtung publik wurde, dass Metformin möglicherweise das Krebsrisiko bei Diabetikern verringern könnte, brachte dies keinen wesentlichen Schub für entsprechende Forschungsvorhaben. Künftig dürfte sich das ändern.



Ulf Smith

Seit im Frühjahr die Autoren einer umstrittenen epidemiologischen Studie zum Krebsrisiko bei Insulin und Insulinanaloga ein erhöhtes Risiko für das Insulinanalogon Glargin postulierten, sind die Zusammenhänge zwischen Diabetes, Insulin und Krebs schlagartig ins Zentrum diabetologischer Forschung gerückt. Während es den Herstellern von Insulinanaloga dabei primär um den Nachweis geht, dass ihre Produkte nicht mit einem höheren Krebsrisiko verbunden sind als Humaninsulin, stiessen Forscher beim Überprüfen der strittigen Studie unversehens auf eine potenzielle «Goldmine», wie es Professor Edwin A.M. Gale, Chefredaktor der Zeitschrift «Diabetologia», ausdrückte. Diabetiker mit Metformin haben ein niedrigeres Krebsbeziehungswise Tumorprogressionsrisiko als Diabetiker mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, berichteten Professor Jeffrey A. Johnson und Dr. Craig Currie



Jeffrey A. Johnson



Jay S. Skyler

(Abbildung 1). Dass an der Sache etwas dran sein könnte, untermauern Studiendaten, sagte Professor Ulf Smith, Präsident der EASD. So ergab eine kürzlich im «Journal of Clinical Oncology» publizierte Studie, dass diabetische Brustkrebspatientinnen mit Metformin eine bessere Remissionsrate hatten als ohne Metformin.

Zentrales Thema des bis auf den letzten Platz besetzten EASD-Symposiums «Diabetes therapy and cancer» war freilich nicht die potenzielle Antitumorwirkung von Metformin, sondern der diabetologische «Aufreger» des Jahres: Steigern Insulinanaloga das Krebsrisiko oder steigern sie es nicht? Die Antwort: Die Studiendaten können einen Zusammenhang derzeit weder bestätigen noch ausschliessen.

Man weiss seit einem halben Jahrhundert, dass Insulin per se mitogen ist, die Zellteilung also fördert, und zwar sowohl bei normalen als auch bei Tumorzellen. «Insulin ist aber kein Onkogen, und niemand hat behauptet, dass Insulin Krebs verursacht!», stellte Ulf Smith einmal mehr klar. Die mitogene Insulinwirkung beruht auf der Kreuzreaktion mit dem Wachstumssignale vermittelnden zellulären IGF-Rezeptor (IGF: insuline like growth factor). Dass dieses zelluläre Phänomen auch für das Krebsrisiko relevant zu sein scheint, zeigen retrospektive, epidemiologische Untersuchungen. So berichtete Jeffrey A. Johnson, dass Personen unter Insulintherapie je nach Dosis und Therapiedauer ein um das 1,6- bis annähernd 7-Fache erhöhtes Krebsrisiko haben. Die Mechanismen hinter diesem Phänomen kenne man noch nicht, vermute aber, dass die Insulinresistenz eine entscheidende Rolle dabei spielt, ergänzte Ulf Smith.

Was für Insulin gilt, gilt im Prinzip auch für die Insulinanaloga, wobei sich die verschiedenen Substanzen hinsichtlich ihrer mitogenen Potenz unterscheiden. Das weiss man alles schon seit vielen Jahren, und insofern ist die Diskussion um deren Sicherheit ein alter Hut. In der Forschung sei jedoch wenig bis gar nichts geschehen, und es wurden keine

verlässlichen Daten für die Anwendung am Menschen ermittelt, sagte Gale. Offenbar habe es dafür den «Stich ins Wespennest» gebraucht, als der sich die Publikation der umstrittenen deutschen Studie erwiesen hatte. Gale betonte, dass er diese Studie weder verteidige noch verurteile. Bei aller berechtigten Kritik müsse man den Autoren aber zugute halten, dass sie damit die Tür zu einer bis anhin unbeantworteten Frage aufgestossen hätten.

Da den Herausgebern der Zeitschrift «Diabetologia» die potenzielle Sprengkraft dieser Arbeit klar war, hatten sie vertraulich und unter Nutzung des EASD-Netzwerks drei firmenunabhängige Studien eingefädelt, mit deren Hilfe die provokante Hypothese überprüft werden sollte: die Swedish National Registry Study, die Scottish National Registry Study und die UK THIN study. «Offen gestanden erwarteten wir, dass diese Studien den Verdacht auf ein erhöhtes Krebsrisiko widerlegen würden», sagte Gale.

Und tatsächlich: In allen drei Studien fanden sich deutliche Anhaltspunkte für eine vergleichbare Sicherheit von Humaninsulin, Glargin und anderen Insulinanaloga. Einziger Wermutstropfen war der Befund, dass in zwei der drei Studien für Diabetikerinnen mit Glargin-Monotherapie ein höheres Brustkrebsrisiko zu verzeichnen war. Ob es sich dabei nur um einen Zufall handelt oder nicht, weiss niemand. «Wie Sie diese Daten beurteilen, überlasse ich Ihnen», sagte Gale und gab zu, dass diese zwar Anhaltspunkte, aber keine schlagkräftigen Beweise für ein tatsächliches Risiko darstellten. «Natürlich kann man jede Studie kritisieren, aber diese drei waren so gut, wie es zum Stand der damaligen Datenlage überhaupt möglich war», fügte Gale mit Blick auf die heftige Kritik hinzu, die er als Chefredaktor der Zeitschrift «Diabetologia» hatte einstecken müssen.

Klar wandte sich Gale gegen die Ansicht, man hätte die deutsche Studie gar nicht erst publizieren dürfen, um Patienten und Ärzte nicht zu verunsichern: «Es war und ist Ansicht der EASD, dass diese Daten öffentlich diskutiert werden sollten und die Diabetes-Community ein Recht auf Antworten auf die daraus resultierenden Fragen hat.» Dank der öffentlichen Diskussion wisse man bereits heute, nur drei Monate nach der Publikation der aufsehenerregenden Studien, viel mehr als zuvor, nicht zuletzt weil die Herstellerfirmen bis anhin unpublizierte Daten zur Verfügung gestellt haben.

Diese Daten wurden am EASD-Symposium von Professor Jay S. Skyler (Glargin) und Professor David Russell-Jones (Detemir) vorgestellt.

Für Glargin wurden die Daten aus 31 Studien mit insgesamt 10880 Patienten ausgewertet. Fast alle Studien waren mit sechs Monaten bis einem Jahr Dauer nur kurz, Ausnahme war eine Studie zur diabetischen Retinopathie mit fünf Jahren Dauer, in der rund 1000 Patienten entweder mit Glargin oder NPH-Insulin behandelt wurden. Es fanden sich keine Unterschiede in der Krebsinzidenz zwischen NPH und Glargin. Auch Post-Marketing-Beobachtungs-

studien mit insgesamt 68221 Diabetikern unter Glargintherapie ergaben vergleichbare Krebsraten wie in der Gesamtbevölkerung, sagte Skyler. Darüber hinaus ergab eine Zwischenauswertung der noch laufenden ORIGIN-Studie keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Krebsrisiko mit Glargin. Diese seit 2003 laufende Studie ist der Frage nach dem Nutzen einer frühzeitigen Glargintherapie gegenüber anderen, insulinfreien Therapien gewidmet und umfasst rund 6000 Personen mit beziehungsweise ohne Glargin.



David Russell-Jones

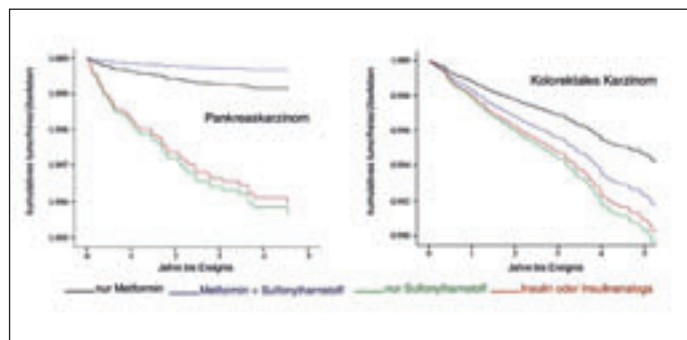


Abbildung: Prognose und Antidiabetikatherapie bei Prostata- und kolorektalem Karzinom; Quelle: Currie CJ et al., Diabetologia 2009; 52: 1766–1777.

Die neu ausgewerteten Daten zu Detemir lieferten ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine erhöhte Krebsinzidenz, berichtete Russell-Jones. Man hatte dafür 21 Studien mit rund 8693 Patienten zurate gezogen, bei denen Detemir entweder mit NPH-Insulin oder Glargin verglichen worden war. Auch hier betrug die durchschnittliche Expositionsdauer sechs Monate bis ein Jahr.

Gale kommentierte diese Daten als «beruhigend». Sie bestätigten die Haltung der EASD, die von Anfang an gesagt habe, dass Diabetiker trotz der notwendigen wissenschaftlichen Auseinandersetzung keinesfalls Glargin oder andere Analoga absetzen sollten.

Aufgrund der meist noch relativ kurzen Studiendauer und der Tatsache, dass die bislang einzige 5-Jahres-Studie mit einem Insulinanalogon im direkten Vergleich mit NPH-Insulin nur 500 Insulinanalogon-Patienten umfasste, sei die Datenlage zurzeit noch limitiert, fasste Gale den Stand der Dinge zusammen. Umso mehr begrüßte er die Ankündigung der Firma sanofi-aventis, künftig ein grosses Insulin-Forschungsprogramm mit internationalen Forscherteams zu unterstützen: «Das ist grossartig, denn wir brauchen mehr Daten.»

Renate Bonifer

Symposium «Diabetes therapy and cancer», EASD-Kongress Wien, 1. Oktober 2009